

О.В. Усачова

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ

Запорізький державний медичний університет

Проаналізовано клінічні та сонографічні особливості перебігу цитомегаловірусної інфекції (активної та латентної форми) у 65 вагітних. Також наведено аналіз показників клітинної ланки імунітету при різних формах хвороби.

Ключові слова: вагітні, цитомегаловірусна інфекція, фази інфікування, клінічні особливості, УЗД, стан клітинної ланки імунітету.

Впродовж останніх років у світі відмічають зростання захворюваності на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) та реєстрацію тяжчих і летальних форм хвороби [1]. Особливо небезпечною є вроджена ЦМВІ, яка реєструється у 0,7-2 % немовлят і є найчастішою причиною внутрішньоутробних інфекцій [2]. Розповсюдженість ЦМВІ серед вагітних може досягати 89-99 %. При цьому первинна клінічна форма виникає у 0,7-4 %, реактивація – у 13,5 % інфікованих, а в ряді випадків можливе вторинне інфікування іншими штамми ЦМВ [2, 3].

ЦМВІ в імунокомпетентних осіб здебільшого перебігає субклінічно та безсимптомно [4]. Фізіологічна імуносупресія під час вагітності підвищує частоту розвитку маніфестних форм хвороби і збільшує ризик її реактивації [5]. Найбільшим ризиком для плода є первинна інфекція на ранніх термінах вагітності (до 20-го тижня), при якій в 35-50 % випадків відбувається внутрішньоутробне інфікування. В решті випадків частота зараження плода складає 0,2-2 % [2, 6].

Наслідки вагітності у жінок з активними формами ЦМВІ, як і характер ураження плода і новонародженого, відрізняються в різні терміни гестації, проте частіше мають несприятливий прогноз [7, 8]. У передачі інфекції від матері до плода значну роль відіграє стан її імунної системи, рівень титрів материнських антитіл, локалізація вірусу та його вірулентність [2, 9].

Отже, розповсюдженість ЦМВІ, несприятливі наслідки інфікування цитомегаловірусом плоду та

залежність вірогідності трансмісії від імунного статусу вагітної вказують на актуальність вивчення саме цієї ланки патогенезу внутрішньоутробної ЦМВІ.

Мета роботи – вивчення клінічних особливостей та показників клітинної ланки імунного захисту вагітних залежно від наявності інфікування цитомегаловірусом та стадії хвороби (латентна чи активна).

Пацієнти і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 65 вагітних у різних термінах, які звернулися за консультативною допомогою до інфекціоніста в зв'язку з підозрою на ЦМВІ. Середній термін вагітності в групі спостереження склав (19,1±5,7) тижнів. Більшість з обстежених (47 – 72,3 %) були в II триместрі вагітності, 10 (15,4 %) – у III і лише 8 (12,3 %) – у I. Обстежені жінки були віком від 19 до 38 років, їх середній вік склав (26,6±4,7) років.

До комплексу обстеження вагітних, крім загальноклінічних та УЗ методів, було включено додаткові методи дослідження крові, яку набирали з периферичної вени. Для підтвердження факту інфікування ЦМВ і встановлення стадії хвороби в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (тест-системи компанії ДіапроФМед) визначали рівні антицитомегаловірусних (анти-ЦМВ) імуноглобулінів (Ig) G і наявність специфічних до ЦМВ IgM. За необхідності обстеження проводилося в динаміці спостереження – двічі з інтервалом не менше 2 тижнів. Для встановлення оптичної щільності сумішей під час проведення специфічних лабораторних досліджень був використаний імуноферментний аналізатор Мультискан MS версія 8,0 фірми LABSYSTEMS. Комп'ютерна обробка результатів серологічних досліджень проводилася програмою *Ascent Software*.

За результатами специфічного динамічного обстеження з'ясувалося, що в крові 17 вагітних немає як анти-ЦМВ IgG, так і IgM. Такі жінки не були інфікованими цитомегаловірусом і склали групу серонегативних. У сироватці інших 48 обстежених визначалися різні рівні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

анти-ЦМВ IgG. При цьому у 17 – на фоні помірних концентрацій специфічних IgG були негативними дослідження IgM, що вказувало на латентну фазу інфекції. Маркерами активного вірусного процесу були анти-ЦМВ IgM та зростання в динаміці спостереження рівня специфічних IgG. Такий специфічний імунологічний профіль був зареєстрований у 31 обстеженої. Таким чином, всі жінки були розподілені на три групи: 17 – серонегативних до ЦМВ; 17 – у латентній фазі ЦМВ; 31 вагітна з активною формою інфекції (гостра чи реактивація хронічної).

Стан клітинної ланки імунної системи обстежених жінок визначали за відсотковим показником і кількістю CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лімфоцитів та імунорегуляторним індексом (IPI) (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Дослідження проводилося методом проточної флюориметрії за допомогою відповідних моноклональних антитіл.

Статистична обробка отриманих результатів виконана методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

Першим етапом роботи було вивчення клінічних особливостей ЦМВ-інфекції у вагітних обстежених груп. Дані, отримані в ході загальноклінічного обстеження жінок різних груп, відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви хвороби у вагітних груп спостереження залежно від фази цитомегаловірусної інфекції

Клінічні прояви		Серонегативні (n=17)	Латентна форма ЦМВІ (n=17)	Активна стадія ЦМВІ (n=31)
ГРЗ	n	4	2	6
	%	23,5	11,7	19,4
Герпетична інфекція	n	1	2	6
	%	5,9	11,7	19,4
Мононуклеозоподібний синдром	n	0	0	1
	%	0	0	3,2
Без клінічних ознак	n	12	13	18
	%	70,6	76,6	58,0

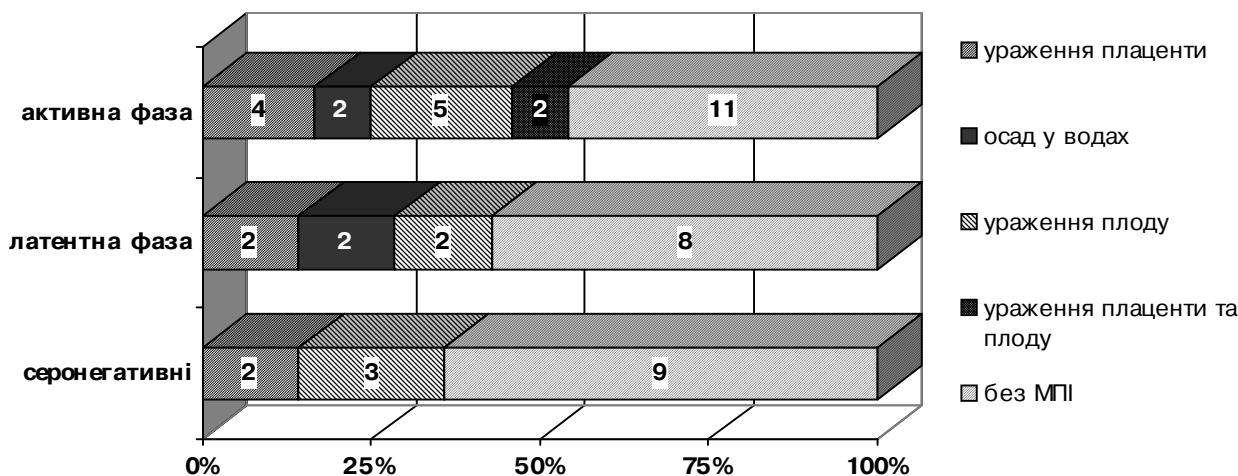
Як видно з таблиці 1, більш ніж 40 % вагітних (13 з 31 обстеженої), які переносили активні форми ЦМВІ (первинне інфікування чи реактивація хронічної інфекції), мали клінічні ознаки гострого захворювання: у кожній п'ятій були ознаки ГРЗ, майже у 20 % – прояви герпетичної інфекції (у 5 – з висипом на губах та в 1 – на слизовій оболонці зовнішніх статевих органів) і в 1 – захворювання, що супроводжувалося мононуклеозоподібним синдромом. Слід зазначити, що у всіх 4 вагітних, в яких за специфічним імунологічним статусом було діагностовано первинне інфікування ЦМВ (сероконверсія – зміна статусу анти-ЦМВ IgG- на IgG+ при позитивних IgM), були наявні клінічні симптоми гострого захворювання. Так, у 2 відмічалися ознаки реактивації герпетичної інфекції, в 1 – ГРЗ середньої тяжкості і ще в 1 – ЦМВ-інфекція маніфестувала мононуклеозоподібним синдромом із тонзилітом, полілімфаденопатією, гепатоспленомегалією та гепатоцитолізом.

В обох групах вагітних, в крові яких не було серологічних маркерів активних форм ЦМВІ, прояви гострого захворювання відмічалися значно рідше (менш ніж у третина) і понад 70 % жінок були практично здоровими.

Аналіз результатів УЗ-дослідження плоду та компонентів плодового яйця вагітних груп спостереження (мал. 1) показав, що найменша кількість патологічних змін була відмічена у серонегативних відносно ЦМВ пацієнток. Так, у 9 з 14 обстежених цієї групи не було жодних УЗ-змін як у плода, так і в плаценті. Лише в одного плода на 19-20-му тижні зареєстровано граничну вентрикулодилатацію, в одного – кісти судинних сплетінь і ще в одного – пієлоектазію. УЗ-ознаки ураження плаценти, які відмічені у 2 вагітних, були компенсовані і не супроводжувалися порушенням материнсько-плодового кровообігу.

Серед вагітних, інфікованих ЦМВ, з латентною формою захворювання сонографічні прояви ма-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Характеристика УЗ-даних дослідження плоду та компонентів плодового яйця вагітних залежно від наявності інфікування ЦМВ та фази інфекції.

теринсько-плодової інфекції (МПІ) реєструвалися частіше (у 6 з 14 обстежених): в 1 плода мала місце вентрикулодилатація, в 1 – пієлоектазія, у 2 випадках – компенсоване ураження плаценти, у 2 – дрібний осад у навколоплідних водах.

Найбільша частота УЗ-ознак МПІ (більш ніж у половини – у 13 з 24 обстежених) відмічена в групі пацієнток, які перебували в активній фазі ЦМВІ. При цьому прояви інфекційного ураження плоду та плаценти у них були більш тяжкими. Так, серед

5 уражених плодів у 2 мала місце помірна вентрикуломегалія, а в 1 вентрикулодилатація супроводжувалася наявністю кист судинних сплетінь. Крім того, 2 з 6 випадків реєстрації УЗ-ознак порушення стану плаценти супроводжувалися погіршенням материнсько-плодової гемодинаміки і ще 2 – патологічними змінами у плода.

Результати статистичної обробки даних дослідження клітинної ланки імунітету вагітних груп спостереження відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Стан клітинної ланки імунної відповіді вагітних залежно від наявності інфікування цитомегаловірусом і фази інфекції

Група вагітних	CD3+		CD3+CD4+		CD3+CD8+		IPI
	%	кількість	%	кількість	%	кількість	
Серонегативні (n=17)	75,5±7,0	1177,5±248,8	48,1±6,6	748,3±145,5	24,1±3,7	376,5±129,4	2,2±0,4
Серопозитивні без ознак активної фази (n=17)	75,8±6,4	1301,6±237,0	45,1±3,9	809,9±159,3	25,5±7,2	425,7±137,2	2,0±0,6
Активна фаза інфекції (n=30)	75,4±4,7	1105,3±406,9	45,2±5,6	656,2±197,0	25,4±4,3	389,3±153,3	1,85±0,4

Аналіз отриманих результатів показав, що статистично значущих відхилень у показниках клітинного імунітету в жінок жодної групи спостереження не відмічено. При цьому, у серонегативних до ЦМВ вагітних та у пацієнток з латентною формою персистоючої вірусної інфекції відсотковий показник, що характеризує хелперний компонент імунної відповіді (CD3+CD4+ лімфоцити), був вищим,

ніж у жінок, в яких інфекція перебігала в активній формі. На фоні ж майже однакової у всіх групах порівняння кількості CD3+CD8+ лімфоцитів крові, що асоціюються із цитотоксичними клітинами, не інфіковані ЦМВ і серопозитивні вагітні з латентним перебігом інфекції мали більш високий імунорегуляторний індекс, який максимальним був у серонегативних жінок.

Такий стан функціонування клітинної ланки імунітету в інфікованих ЦМВ вагітних без ознак гострого процесу (переважання хелперних механізмів над цитотоксичними), на нашу думку, забезпечував утримання персистоючої вірусної інфекції у тривалій латентній фазі завдяки контролюванню активності вірусу.

Таблиця 3

Кореляційні взаємозв'язки між титром антицитомегаловірусних імуноглобулінів G та показниками клітинної ланки імунітету інфікованих ЦМВ вагітних (r)

Група вагітних	CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	ІPI
Латентна фаза ЦМВ-інфекції	-	-0,59	+0,42	-0,29
Активна фаза ЦМВ-інфекції	+0,36	+0,39	-	+0,41

На різницю у функціонуванні клітинної ланки імунітету вагітних, які переносять ЦМВІ в активній чи латентній фазі, вказує і різноспрямованість кореляційних зв'язків між рівнем антицитомегаловірусних IgG та показниками CD3+CD4+ і CD3+CD8+ лімфоцитів, а також імунорегуляторним індексом (табл. 3). Так, у групі вагітних з латентною формою ЦМВІ відмічена помірна зворотна кореляція між титром специфічних IgG і кількістю CD3+CD4+ лімфоцитів ($r = -0,59$) при прямому – з CD3+CD8+ лімфоцитами ($r = +0,42$). В той же час, у пацієток, які перебували в активній фазі ЦМВІ, взаємозв'язок між рівнем анти-ЦМВ IgG і показниками CD3+CD4+ лімфоцитів був позитивним ($r = +0,36$) за відсутності взаємовпливу між силою гуморальної імунної відповіді на ЦМВ та CD3+CD8+ лімфоцитами. Тобто, при активній фазі ЦМВІ високі рівні специфічних імуноглобулінів реєструються у пацієток з підвищеною хелперною активністю лімфоцитів, а в разі латентного перебігу – з цитотоксичною на фоні пригнічення хелперної.

Висновки

1. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних частіше перебігає безсимптомно, проте майже у кожній другій жінки з активною (гострою чи реактивацією хронічної) формою ЦМВІ реєструються прояви гострого респіраторного захворювання чи герпетичної висипки.

2. Найбільша частота сонографічних ознак материнсько-плодової інфекції (у 13 з 24 в активній стадії, проти 6 з 14 з латентним перебігом і

5 з 14 – серонегативних) із значнішою тяжкістю ураження плоду і плаценти відмічена в групі вагітних, які переносять активні форми цитомегаловірусної інфекції.

3. Аналіз отриманих результатів дослідження клітинної ланки імунітету вагітних показав, що статистично значущих відхилень в жодній групі порівняння не відмічено. При цьому, не інфіковані ЦМВ та серопозитивні вагітні з латентним перебігом інфекції мали вищий імунорегуляторний індекс ($2,2 \pm 0,4$ та $2,0 \pm 0,6$ відповідно, проти $1,85 \pm 0,4$ на фоні активної стадії), що вказує на превалювання у них хелперних механізмів над цитотоксичними.

4. Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем антицитомегаловірусних IgG серопозитивних до ЦМВ вагітних і показниками клітинної ланки імунітету (CD3+CD4+; CD3+CD8+ лімфоцити; імунорегуляторний індекс) показав, що при активній фазі ЦМВІ високі рівні специфічних імуноглобулінів корелюють із підвищеною хелперною активністю лімфоцитів, а в разі латентного перебігу – із цитотоксичною на фоні пригнічення хелперної.

Література

1. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия) / В.П. Малый, А.К. Полукчи, А.А. Швайченко и др.: Учеб. пособие. – Х.: Ч. Прапор, 2008. – 208 с.
2. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 61-67.
3. Цитомегаловирусная инфекция в патологии репродукции / А.Н. Иванян, З.В. Калоева, Н.Ю. Мелехова, С.М. Храмова // <http://www.panavir.ru/php/content.php?id=748>.
4. Emeri V.C. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients // J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 54. – P. 84-88.
5. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
6. Revello M.G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant / M.G. Revello, G. Gerna // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 680-715.
7. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / Под ред. Т.К. Знаменской. – К.: Standard Digital Print, 2008. – 200 с.
8. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy – United States. – 2007 // www.cdc.gov/mmwr. January, 25, 2008/ 57(03): 65-68.
9. Congenital cytomegalovirus infection in preterm full-term newborn infants from a population with seroprevalence rate / A.Y. Yamamoto, M.M. Pinhata, P.C. Gomes Pinto [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – Vol. 20. – P. 188-192.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN

O.V. Usachova

SUMMARY. *The clinical and sonographic characteristics of cytomegalovirus infection in*

pregnant women have been analyzed in this article. Additionally it has been done analysis of parameters of the cellular part of immunity in different forms of disease.

Key words: *pregnant, cytomegaloviral infection, phases of infecting, clinical features, state of cellular link of immunity.*

Отримано 22.04.2011 р.

© Колектив авторів, 2011
УДК 616.981.232-053.2(477.83)

**О.Б. Надрага, М.Б. Дашо, С.А. Лищенко, О.І. Закалюжна, Н.О. Тимко,
Ю.А. Дашо**

ОСОБЛИВОСТІ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ЛЬВІВЩИНИ ПРОТЯГОМ 2006-2010 РОКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львівська обласна СЕС,
Львівський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом

Проаналізовано 174 медичних карти стаціонарного хворого дітей, які протягом 2006-2010 рр. лікувались в обласній інфекційній клінічній лікарні (ОІКЛ) м. Львова з генералізованими формами менінгокової інфекції (МІ), звіти санітарно-епідеміологічної служби Львівської області. За результатами проведених досліджень встановили, що для МІ характерні сезонні коливання рівня захворюваності. Виділено регіони області з високою та низькою захворюваністю, серед великих міст несприятлива ситуація склалась у м. Бориславі. На генералізовані форми МІ хворіють переважно діти раннього віку, дещо частіше хворіють хлопці, особливо на гнійний менінгококовий менінгіт і менінгококцемію.

Ключові слова: *менінгококова інфекція, захворюваність, діти.*

Однією з небезпечних за своїми наслідками серед дітей, несподіваною за виникненням і непередбачуваною за перебігом є МІ. Незважаючи на високі показники носійства *Neisseria meningitidis* у популяції, випадки захворювання на генералізовані форми МІ у різних країнах світу реєструються з частотою від 1 до 1000 на 100 000 насе-

лення [1]. Захворювання на МІ характеризується спорадичними випадками, найвищу захворюваність описано серед дітей перших 5 років життя; в сучасному світі до ендемічних і пандемічних регіонів належать лише країни Африки. У країнах Європи та Північної Америки носіями збудника переважно є підлітки і дорослі віком 20-24 р., дуже рідко бактеріоносійство виявляють серед дітей перших років життя.

Смертність при інвазивних формах МІ сягає 10 %, найвищі показники смертності реєструються серед хворих на фульмінантні форми менінгококцемії (до 55 %), нижчі при комбінованих формах – менінгіт+менінгококцемія (до 25 %), а серед пацієнтів з менінгоковими менінгітами смертність не перевищує 5 % [2]. Найвагомим чинником несприятливих наслідків при МІ вважають неадекватне лікування інфекційно-токсичного шоку, при якому швидко виникає поліорганна та гостра наднирникова недостатність [3]. У дітей, які перенесли генералізовані форми МІ, часто реєструють віддалені наслідки – порушення психічного розвитку, мови, глухоту, судому, шрами на шкірі, ампутації кінцівок, пальців.